

心筋の糖・脂肪酸代謝イメージング

玉木 長良

(京都大学医学部放射線核医学科)

I. はじめに

心臓核医学は²⁰¹Tlの登場および電算機の進歩により、1970年後半より急速に発展し、いまや広く一般臨床に応用されるに至った。この心臓核医学では心筋血流と心機能の評価が主に行なわれている。この2つは密接な関係をもつが、虚血の回復期や心筋症などにおいては両者の所見の不一致のみられることがあり、これらの解釈の上で心筋組織内の代謝異常を把握する必要がある。すなわち心筋代謝は、従来より心臓核医学を支えてきた心筋血流と心機能との橋渡しをする役割をもっており、心臓核医学の新しい活路を開くものと考えられる。

II. 心筋のエネルギー代謝

心筋エネルギー代謝の経路を図1に示す。心筋はエネルギー源として主に脂肪酸とブドウ糖を利用している。酸素供給のよい健常心筋では、空腹時にエネルギー源の約80%は脂肪酸のβ酸化が用いられる。食後血糖値やインスリン値が上昇すると、ブドウ糖からピルビン酸を介してクエン酸(TCA)回路にはいる好気性糖代謝(aerobic glycolysis)が主となる。また血流が低下し酸素の供給が不足すると、同様に脂肪酸から解糖系にスイッチされるが、とりわけ酸素の不要な嫌気性糖代謝(anaerobic glycolysis)の占める割合が増加する。この状態が長時間続くと、乳酸が組織内に蓄積しpHが低下するため、細胞膜は破壊されてもはやエネルギー代謝の営まれない心筋壊死の状態に至る¹⁾。従ってエネルギー代謝の基質の利用をみることにより、虚血の程度を詳細に検討することが可能である。

III. 心筋代謝の評価法

従来より心筋代謝の評価には冠動静脈のエネルギー基質や乳酸などの代謝産物の濃度差の計測が行なわれてきた。近年種々の放射性医薬品の開発により、これら一連の心筋のエネルギー代謝の映像化が可能となり、これにより心筋局所のエネルギー代謝を非侵襲的に計測することが可能となった。

表1に代表的な標識化合物を挙げる。大半はポ

ジロン標識化合物であり、生体構成元素の同位体が利用できるため、脂肪酸や糖、アミノ酸など種々の化合物が紹介されている。一方、一般の核医学施設でも利用できるように、シングルフォトン標識化合物も脂肪酸を中心に開発が進められている。以下は糖代謝と脂肪酸代謝を中心に述べる。

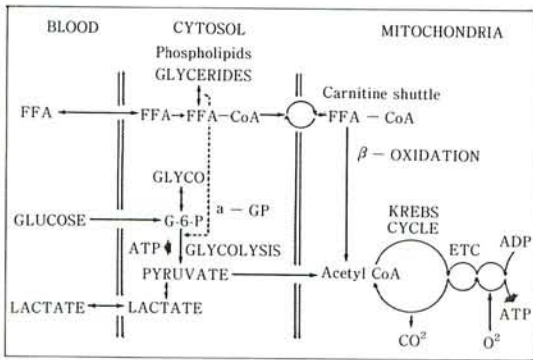
IV. 糖代謝の映像法

糖代謝の映像に最もよく用いられるのが、¹⁸F-fluorodeoxy glucose (FDG)である。通常FDGを2~10mCi 静注約60分後にポジトロンCTにて糖代謝像を得る。

(1) 虚血心筋への応用

心筋虚血領域では糖代謝が亢進しており、血流低下に対してFDGの集積増加した mismatchを示すことが知られ、血流も糖代謝も共に低下した心筋壊死領域と区別することが可能である²⁾。図2に前壁梗塞例の血流および糖代謝像を示すが、運動負荷により血流低下を示す領域にFDGの集積増加があり、両者より代謝の残存した虚血心筋が含まれていることが示唆される³⁾。著者らの心筋梗塞例の検討では、血流低下や壁運動異常の軽度な領域、運動負荷により虚血を生じる領域により高頻度にFDGの集積がみられ⁴⁾、他の臨床指標と対比しても、FDGの集積が心筋の viabilityを反映しているものと考えられる。

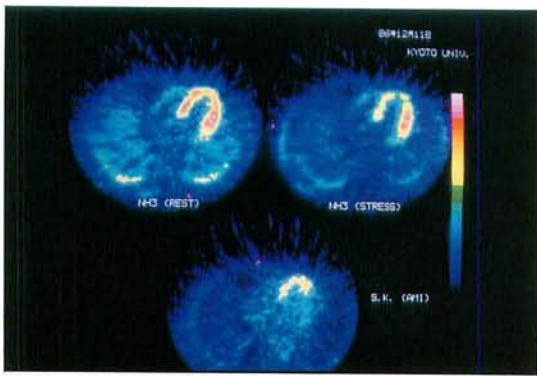
Tillischら⁵⁾は術前の血流・糖代謝イメージングにより、冠動脈バイパスで局所心機能の改善を示す領域を予測することができるとの報告をしている。これはFDGを用いた心筋ポジトロンCT検査の臨床的有用性を初めて証明したものとして注目される。図3に下壁梗塞例の冠動脈バイパス術前後の血流と糖代謝像を示す。術前血流低下と糖代謝亢進のみられた側壁では術後著明に血流が改善していることがわかる。ただし同部の糖代謝は術後も亢進しており、血流改善と代謝改善とは差がみられた例である。このようにFDGは代謝の面から心筋 viabilityの評価が可能であり、積極的治療の適用の判定に優れているといえる。従来より心筋 viabilityの評価には²⁰¹Tlの再分布が用いられてきた。しかしながら再分布のない



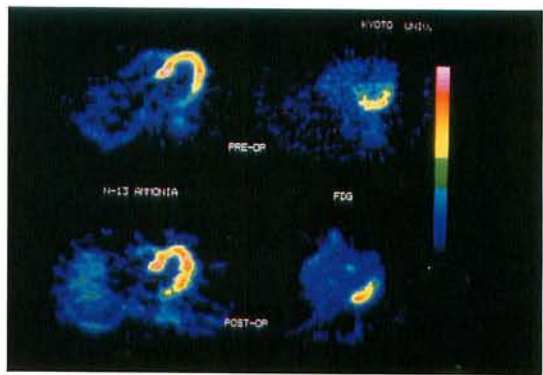
	ポジトロン製剤	シングルフォトン製剤
糖代謝	¹⁸ F-フルオロデオキシグルコース (FDG) ¹¹ C-グルコース	¹²³ I-ベンジルグルコース?
脂肪酸代謝	¹¹ C-パルミチン酸 ¹¹ C-βメチル脂肪酸	¹²³ I-HDA ¹²³ I-IPPA ¹²³ I-BMIPP
アミノ酸代謝	¹¹ C-グルタミン酸 ¹¹ C-アラニン ¹¹ C-メチオニン	
その他	¹⁵ O-酸素 ¹¹ C-ビルビン酸 ¹¹ C-酢酸 ¹¹ C-乳酸	

▲図1 心筋エネルギー代謝の主な経路。脂肪酸 (FFA) とブドウ糖 (GLUCOSE) が主なエネルギー基質となる。

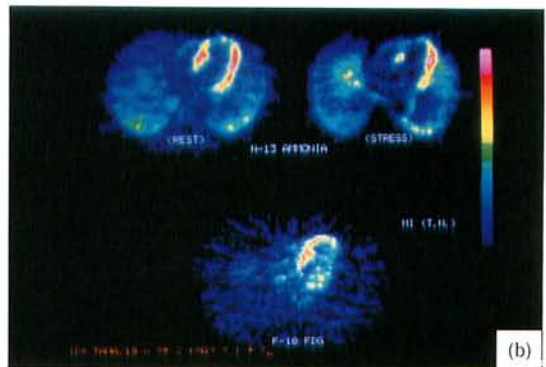
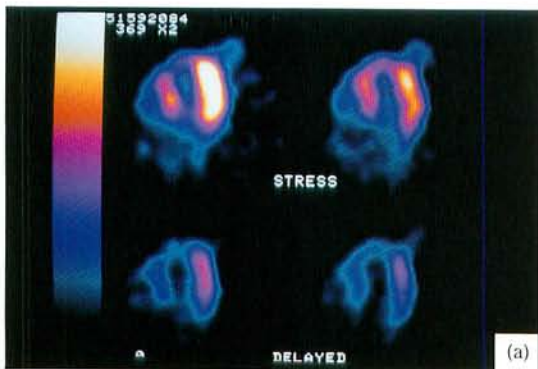
表1 心筋代謝イメージングに用いる放射性医薬品



▲図2 前壁梗塞例の安静時 (左上)・運動負荷時 (右上) ¹³N-アンモニア血流分布像と ¹⁸F-FDG による糖代謝像 (下)。安静時にみられる前壁中隔の軽度の血流低下は運動負荷により著明となる。同部には著明な糖代謝の亢進がみられる。



▲図3 下壁梗塞例の AC バイパス術前 (上段) 術後 (下段) の ¹³N-アンモニア血流分布像 (左) と ¹⁸F-FDG による糖代謝像 (右)。術前には側壁の血流低下と糖代謝の亢進がみられたが、術後血流は改善している。しかし糖代謝の亢進は残存している。



▲図4 運動負荷 Tl-SPECT 像 (a) とポジトロン CT 像 (b)。ポジトロン CT は安静時 (左上)、運動負荷時 (右上) 血流分布像と糖代謝像 (下) を示す。運動負荷にて両検査法とも心尖部から前壁中隔にかけての血流低下がみられるが、Tl では再分布がみられないのに対し、ポジトロン CT では負荷時の血流低下の増強と共に糖代謝の亢進が認められる。

欠損領域にも FDG 集積増加を示す場合があります (図4)^{6,7)}、このような領域は術後機能回復することも知られており⁸⁾、その viability の評価は慎重でなくてはならない。

(2) 心筋症への応用

心筋代謝の評価は虚血性心疾患での検討だけでなく、各種心筋症の細胞内の生化学的情報の検討により、その病態生理の解明に利用することも可能である。図5に拡張型心筋症 (DCM) の血流像と糖代謝像を示す。血流分布はかなり不均等であり、それとは無関係の領域 (とりわけ側壁) に糖代謝の亢進がみられる。一方心拡大を伴った重症虚血性心疾患 (ICM) では大きな血流欠損があり、その領域に一致して糖代謝の亢進を示す mismatch のパターンを示し (図6)、DCM と ICM の両者を容易に鑑別することができる。さらには肥大型心筋症や高血圧心、糖尿病性心筋症など種々の心疾患で、心筋性状の評価がなされてゆくものと期待される。

V. 脂肪酸代謝の映像法

脂肪酸代謝の映像に最もよく用いられているのは炭素が16個の直鎖のパルミチン酸である。¹¹C-palmitate を投与後、心筋からのトレーサの洗い出しは2相性となる。早期の洗い出しは脂肪酸のβ酸化を、後期の排泄は脂質プールへの移行を反映するといわれる⁹⁾。一方心筋からの洗い出しの評価とは異なり、FDGと同様に心筋への摂取そのものから脂肪酸代謝の評価を試みる流れもある。脂肪酸のβ位にメチル基をもった側鎖の脂肪酸の¹¹C-β methyl heptadecanoic acid (BMHDA) は、静注後高い心筋への摂取率を示し、その分布は長時間変化しない¹⁰⁾。

一方ポジトロンCTによる代謝映像法が進歩するにつれて、通常のガンマカメラで映像化できる種々の放射性医薬品も開発された。種々の¹²³I標識脂肪酸がそれである。最初は脂肪酸のω位に¹²³Iを標識した¹²³I-heptadecanoic acid (IHA) が臨床利用されたが、脱ヨード化が問題となり、¹²³I標識の安定化のためフェニル基を介した¹²³I-iodophenyl pentadecanoic acid (IPPA) や¹²³I-β methyl iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP) などが開発された。前者は¹¹C-palmitateと同様初期の取り込みから血流を、その洗い出しからβ酸化を評価しようとするものであり、後者はBMHDAと同様高い心筋への摂取率を示し、その摂取から脂肪酸代謝の評価を試みたものである。

IPPAの虚血心筋における洗い出しの遅延は動

物実験や臨床例で証明されており¹¹⁾、脂肪酸代謝異常を反映するものと考えられる。一方BMIPPについては、虚血性心疾患において血流分布とは異なる分布を示すことが知られている (図7)¹²⁾。とりわけBMIPPのように心筋の摂取から代謝を評価する場合、その摂取がはたして脂肪酸代謝のどの過程を反映しているのかを検討する必要がある。現在のところBMIPPの摂取は脂肪酸のβ酸化よりはむしろ脂質プールを反映している傾向がみられている¹³⁾。

¹²³I標識脂肪酸については、鳥塚先生を中心とした「ヨード脂肪酸ミーティング」により動物実験を主体とした共同研究が進められ¹⁴⁾、我が国での臨床応用も間近になっている。

VI. まとめ

心筋代謝の映像法について述べた。ポジトロンCTを中心に進められてきた心筋代謝の評価は、近年放射性医薬品の開発により通常のγ線放出核種でも可能になりつつある。一方ではポジトロンCTは酸素代謝、TCA回路の活性などさらに新しい代謝情報を提供しつつあり、今後虚血心筋や心筋症の病態生理の把握に役立てられるものと期待される。

文 献

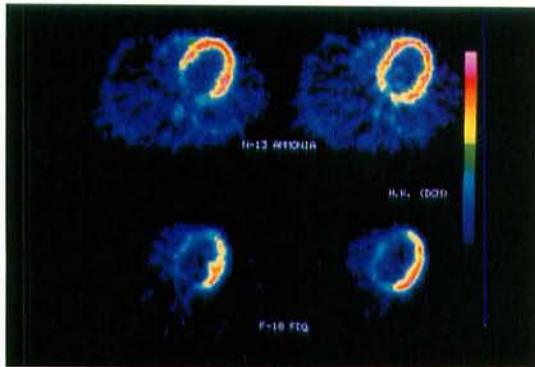
1. Liedtke AJ : Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 23 : 321, 1981.
2. Marshall RC, et al : Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, ¹⁸F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* 67 : 766, 1983.
3. 米倉義晴, 他 : 虚血心筋におけるフルオロデオキシグルコースの集積(1)安静時および運動負荷時心筋血流との比較. *核医学* 23 : 1361, 1986.
4. 玉木長良, 他 : 虚血心筋におけるフルオロデオキシグルコースの集積(2)梗塞心筋部の血流および壁運動との比較検討. *核医学* 24 : 1529, 1987.
5. Tillisch J, et al : Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 314 : 884, 1986.
6. Brunken R, et al : Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium

perfusion defects. J Am Coll Cardiol 10 : 557, 1987.

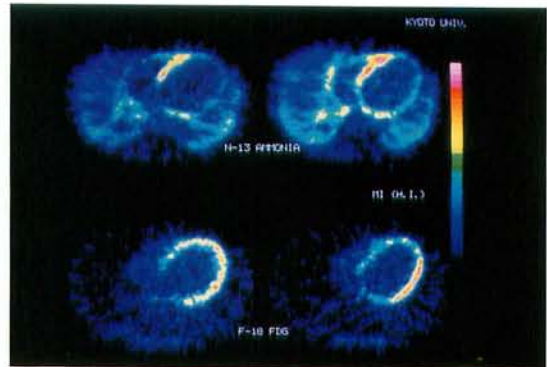
7. Tamaki N, et al : Value and limitation of stress Tl-201 tomography : comparison with perfusion and metabolic imaging with positron tomography. Circulation 76 : IV-4, 1987.
8. Liu P, et al : The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization : does it represent scar or ischemia? Am Heart J 110 : 996, 1985.
9. Schon HR, et al : C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron-computed tomography. Am Heart J 103 : 532, 1982.
10. Livni W, et al : Beta-methyl (1-¹¹C) heptadecanoic acid : a new myocardial metabolic tracer

for positron emission tomography. J Nucl Med 23 : 169, 1982.

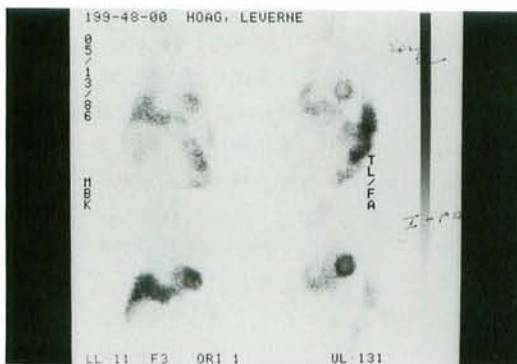
11. Kennedy PL, et al : Iodine 123-phenyl-pentadecanoic acid myocardial scintigraphy : usefulness in the identification of myocardial ischemia. Circulation 74 : 1007, 1986.
12. Strauss HW, et al : Potential role of combined fatty acid and thallium imaging in patients with myocardial ischemia and infarction. J Nucl Med 28 : 632, 1987.
13. 藤林康久他 : ¹²³I-BMIPP の心筋機能診断薬としての有用性に関する基礎検討。脂肪酸代謝阻害剤による影響。核医学 24 : 1255, 1987.
14. 米倉義晴 : 脂肪酸代謝イメージング。第11回ニュータウンカンファレンス 1987年2月。



▲図5 拡張型心筋症の血流分布像(上段)と糖代謝像(下段)。心拡大が著明で左室内血流分布は不均一であるが、大きな血流欠損はみられないのに対し、側壁に局限した糖代謝の亢進がみられる。



▲図6 重症の虚血性心疾患の血流分布像(上段)と糖代謝像(下段)。左室拡大が著明で、心尖部から側壁にかけて大きな血流欠損がみられるが側壁に糖代謝の亢進がみられる。



▲図7 虚血性心疾患の安静時²⁰¹Tl像(上段)と¹²³I-BMIPP投与10分後の画像(下段)。下壁と心室中隔の血流低下がみられるが、BMIPPの中隔へのuptakeはむしろ増加しており、両者の分布は異なる。